



PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/20786>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Oxydatieve belasting bij COPD

Aangrijpingspunt voor N-acetylcysteïne

C.L.A. van Herwaarden
longarts, Universitair Longcentrum
Dekkerswald, Nijmegen

P.N.R. Dekhuijzen
longarts, Universitair Longcentrum
Dekkerswald, Nijmegen

A. Bast
farmacoloog, Vakgroep farmacochemie,
Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam

C. van Weel
huisarts, Katholieke Universiteit
Nijmegen, Nijmegen

Het begrip oxydatieve stress wordt gehanteerd om duidelijk te maken dat het aanbod van oxydanten hoger is dan de antioxydatieve bescherming. Deze stress is bij COPD sterk toegenomen.

Sleutelwoorden: antioxydantia, COPD, glutathion, N-acetylcysteïne, vrije radicalen.



Het chronisch, obstructief longlijden, oftewel COPD, wordt gekenmerkt door een chronische, persisterende luchtwegobstructie, die niet reversibel is, maar wel kan variëren in intensiteit. Symptomen van patiënten met COPD zijn: chronisch hoesten, vaak met opgeven van sputum en kortademigheid, aanvankelijk bij inspanning, later ook in rust. Meestal hebben we hier dan te maken met recidiverende, vooral door virussen en bacteriën veroorzaakte, exacerbaties van de bronchitis. Verder ontstaat er meestal een progressieve verslechtering van de longfunctie. De achteruitgang in longfunctie kan uiteindelijk leiden tot een totale respiratoire insufficiëntie en cor pulmonale.

De belangrijkste risicofactor van COPD is het roken van sigaretten. Hiermee wordt een pathofysiologisch proces op gang gebracht dat tot veel afwijkingen in longen en luchtwegen leidt. In de luchtwegen ontstaan epitheelveranderingen met chronische ontsteking in de luchtwegwand, waarvoor kenmerkend is een toename van alveolaire macrofagen en neutrofiele granulocyten. Door een verandering in het evenwicht tussen proteasen en antiproteasen ontstaat er destructie van de alveolaire structuren, met als gevolg emfyseem. Er zijn voldoende aanwijzingen dat vrije radicalen een belangrijke rol spelen, zowel bij

de chronische bronchitis als bij het ontstaan van emfyseem.

VRIJE RADICALEN

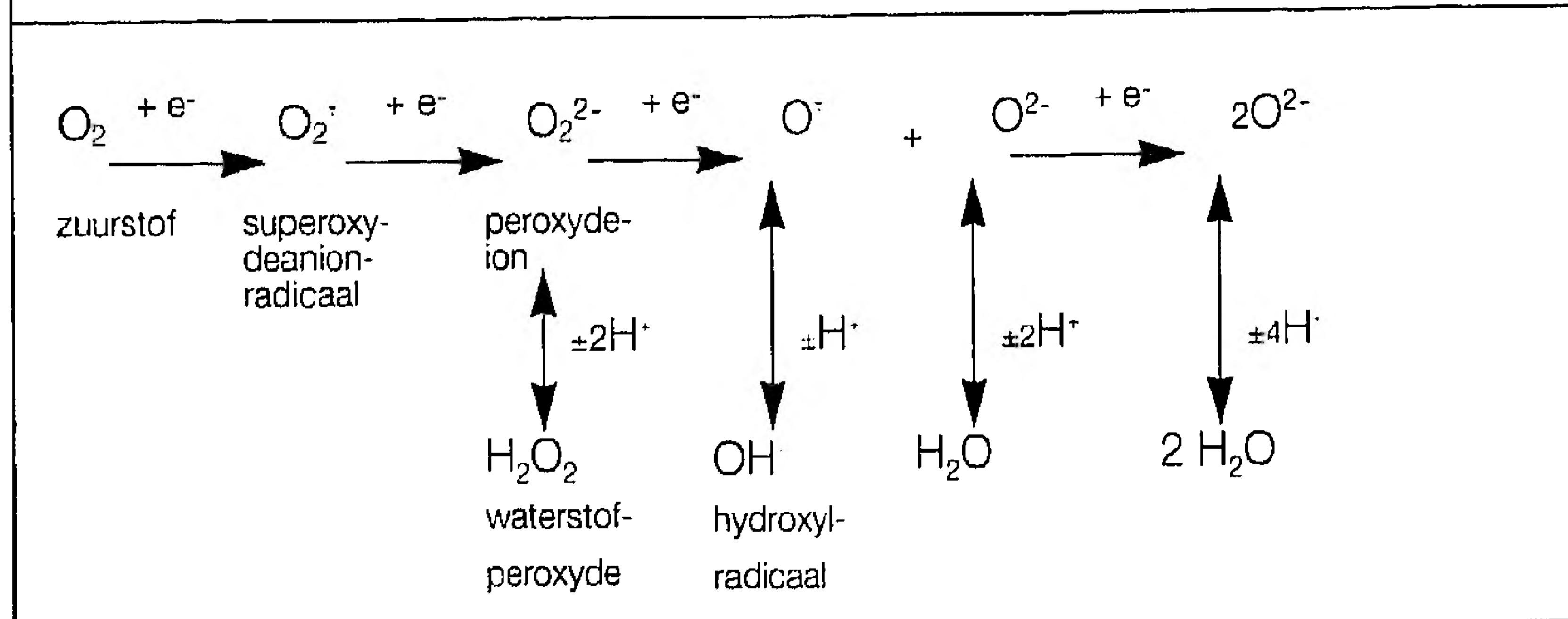
Vrije radicalen zijn moleculen met een ongepaard elektron. Omdat elektronen bij voorkeur gepaard aanwezig zijn, zullen vrije radicalen veelal reactieve eigenschappen hebben, omdat zij hun vrije elektron afstaan of juist een extra elektron proberen te verkrijgen van een andere stof. Moleculen die elektronen opnemen, worden oxydanten genoemd. Vrije radicalen zijn dus vaak oxydanten. Zuurstof is ook een oxydans, omdat het molecuul O_2 vier elektronen kan opnemen, die aangeleverd worden door H_2 , zodat uiteindelijk water ontstaat. Deze elektronen worden stapsgewijs aan O_2 toegevoegd. De tussenproducten die hierbij ontstaan, hebben zeer reactieve eigenschappen, omdat zij ongepaarde elektronen bevatten. Dit zijn de zuurstofradicalen (fig. 1).

Deze radicalen kunnen reageren met eiwitten, lipiden en DNA, en zij kunnen deze stoffen beschadigen waardoor de normale celfuncties worden gehinderd. Cellen beschikken over een uitgebreid beschermingsmechanisme waarvan o.a. vitamines deel uitmaken, zoals vitamine E, vitamine C en provitamine A (β -caroteen).

Ook zijn er verschillende enzymatische beschermingssystemen, waarin glutathion een essentiële rol vervult. Bij het onschadelijk

FIGUUR 1.

Reductie van zuurstof onder vorming van zuurstofradicalen, zoals waterstofperoxyde en hydroxylradicaal.



maken van vrije radicalen wordt glutathion geoxydeerd en verbruikt. Bij het neutraliseren van de oxydatieve belasting moet de cel over voldoende glutathion kunnen beschikken.

Allerlei fysiologische processen in de cel verlopen met behulp van vrije radicalen, zoals het onschadelijk maken van stoffen en de fagocytose van micro-organismen door granulocyten en macrofagen. Normaliter is er op celniveau een evenwicht tussen oxydanten en antioxydanten.

Bij een verstoring in het evenwicht van de oxydanten en de antioxydatieve bescherming door een verhoogd aanbod van oxydanten, spreken we van oxydatieve stress. Bij COPD is deze stress in belangrijke mate toegenomen. Sigaretterook bevat 10^{14} radicalen per inhalatie. Het inademen van tabaksrook of luchtverontreiniging met ozon, NO_2 e.d. verhoogt de exogene oxydatieve stress van de luchtwegen. Endo-geen worden vrije radicalen gegenereerd door ontstekingscellen, zoals alveolaire macrofagen en granulocyten. Bij rokers en chronische-bronchitispatiënten is het aantal van deze cellen in de lon-

gen toegenomen en zijn deze cellen geactiveerd, met als gevolg een aanzienlijk verhoogde endogene produktie van radicalen.¹

FARMACOLOGIE NAC

Ruim 20 jaar geleden is het N-acetylcysteïne (NAC) geïntroduceerd als mucolyticum. De afgelopen jaren is uit experimenteel onderzoek gebleken dat het middel vooral antioxydatieve eigenschappen heeft. Deze antioxydatieve werking is aangetoond in onderzoek met celsystemen, in experimenten met proefdieren en in onderzoek bij de mens. Na orale behandeling van rokers met NAC bleek dat de hoeveelheid stoffen, kenmerkend voor de oxydatieve activiteit van ontstekingscellen in de longen, afnam.² Ook na oraal gebruik van NAC bleek dat de verdeling van en de aantallen ontstekingscellen in de luchtwegen bij rokers verbeterden.³ Bij patiënten met een chronische bronchitis, veroorzaakt door roken, bleek NAC een antioxydatieve werking te hebben.

Hoe komt het antioxydatieve effect van NAC tot stand? Bij de mens verloopt dit effect via de aanmaak van glutathion in on-

dermeer lever- en longcellen. Na orale toediening van 600 mg NAC werd een toename van de plasmaspiegel van cysteïne en glutathion vastgesteld, evenals een toename van deze spiegels in de longvloeistof. De plasmaspiegels van NAC zelf blijven na orale toediening laag, passend bij een biologische beschikbaarheid van circa 5%. De verklaring is dat na orale toediening NAC in de darmwand en in de lever wordt gedeacetyleerd tot cysteïne, dat als precursor functioneert in de biosynthese van glutathion. De antioxydatieve werking van NAC komt dus tot stand door het aanleveren van cysteïne als precursor van glutathion.

EFFECTEN VAN NAC

Wat de effecten van NAC op COPD betreft, laat onderzoek zien dat NAC een symptoomverbetering geeft. Subjectief gaat het om verbetering van het hoestpatroon (makkelijker opgeven van sputum), toename van de sputumhoeveelheid met afname van viscositeit en sputumpurulentie.^{4,5} Ook is aangetoond, dat continu gebruik van NAC bij COPD de frequentie van exacerbaties vermindert, evenals het aantal ziekteverlofdagen (fig. 2).^{4,5,6} De vraag doet zich nu voor langs welk mechanisme het effect van NAC tot stand komt. Is dit een mucolytisch of antioxydatief effect?

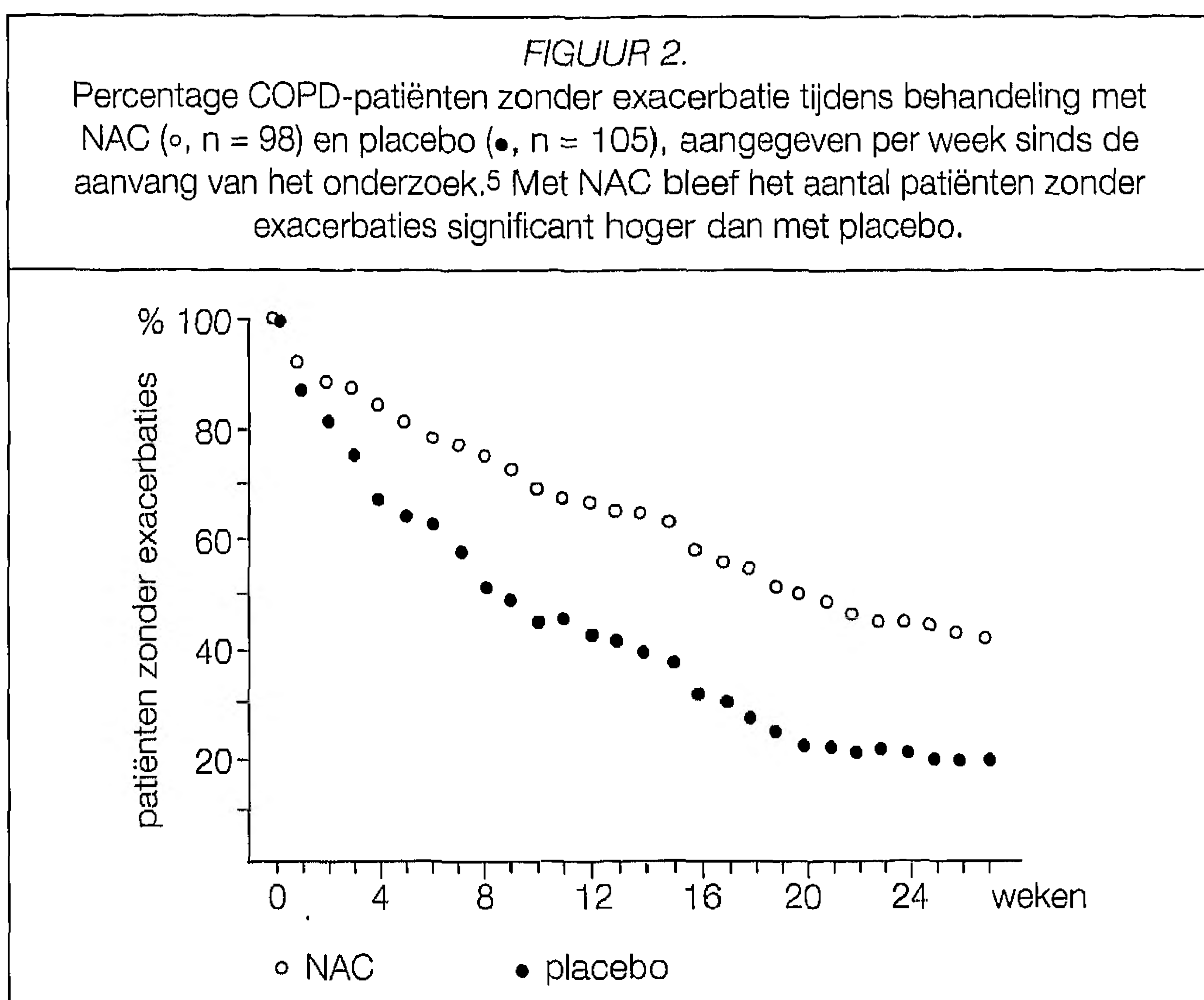
Verbetering van klachten is mogelijk door de direct mucolytische werking van NAC. Bij patiënten met intact trilhaardragend epitheel kan NAC de mucociliaire klaring verbeteren.⁷ Bij patiënten bij wie er een uitgebreide destructie van het trilhaardra-

gend epitheel is, mag van een mucolyticum geen verbetering van de mucociliaire klaring worden verwacht. Via dit mechanisme kan een mucolyticum dus geen effect hebben op de daling van het aantal recidiverende luchtweginfecties.

Er zijn nu sterke aanwijzingen dat de belangrijkste effecten van NAC tot stand komen door de antioxydatieve werking.⁸ Dit is ondermeer gebaseerd op de observatie dat geïoniseerd glycerol, een mucolyticum zonder antioxydatieve eigenschappen, klinisch minder effectief is dan NAC, een mucolyticum met antioxydatieve eigenschappen. Geïoniseerd glycerol verbetert wel de subjectieve symptomen bij COPD, maar heeft geen invloed op de incidentie van exacerbaties.⁹ Behalve van NAC is van geen enkel mucolyticum dat momenteel beschikbaar is voor prescriptie, een effect op de exacerbatiefrequentie vastgesteld. Derhalve moet de werking van NAC op de exacerbatiefrequentie worden toegeschreven aan de antioxydatieve eigenschap van het middel. De afname van de exacerbatiefrequentie kan wellicht worden verklaard uit de resultaten van het onderzoek van Riise et al.¹⁰ In dit onderzoek bleek dat bij patiënten met COPD de luchtwegen frequenter zijn gekoloniseerd met bacteriën; tijdens het gebruik van NAC daarentegen bleek de bacteriële groei verminderd te zijn.

LONGFUNCTIE VERBETERT

In het verlengde van de gegevens dat NAC de kans op exacerbaties bij COPD vermindert, is recent onderzoek verricht naar het effect



op het beloop van de longfunctie op de lange duur.

Een nog lopend onderzoek in Zweden, uitgevoerd door Lundbäck et al., levert aanwijzingen op dat bij chronisch gebruik van NAC bij patiënten met COPD de afname van de FEV₁ na 2 jaar geringer is dan in een controlegroep.¹¹ Dit gunstige effect op de longfunctie werd gezien bij COPD-patiënten boven de 50 jaar en bij rokers.

Deze patiënten werden zowel in de NAC-groep als in de controlegroep op de gebruikelijke wijze behandeld met bronchusverwijdende middelen en enkele met inhalatiecorticosteroiden.

Inmiddels heeft Lundbäck de resultaten na 5 jaar behandeling gepresenteerd. Ook nu bleek dat de afname in FEV₁ per jaar bij COPD-patiënten die continu behandeld werden met NAC significant geringer was dan in de controlegroep. In dit onderzoek

zijn andere factoren onderzocht die het resultaat mogelijk konden beïnvloeden, zoals het al dan niet gebruik van inhalatiecorticosteroiden, het rookgedrag en andere medicatie. Het effect op de longfunctie op de lange duur kon uitsluitend worden verklaard uit het voorgeschreven NAC.

Overzien we deze gegevens uit de literatuur, dan blijkt dat chronisch gebruik van NAC bij patiënten met COPD kan resulteren in een verbetering van de symptomen en van de kwaliteit van leven, en dat dit kan leiden tot een vermindering van exacerbaties. Verder kan behandeling van NAC het beloop van de longfunctie op de lange duur gunstig beïnvloeden.

Effecten van NAC zijn vooral te verwachten bij COPD-patiënten, bij wie het roken van belang kan worden geacht als initiële factor en die geregeld last hebben van exacerbaties (bijv. vaker

dan twee keer per jaar). Bij deze aanpak zal men NAC continu moeten gebruiken in een dosering van ten minste 600 mg/dag.

Een proefbehandeling van ten minste zes maanden is nodig om de effectiviteit van het middel op de frequentie van exacerbaties en op het beloop van de longfunctie te beoordelen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Recidiverende exacerbaties

Op het spreekuur komt een 60-jarige man, die al vele jaren bekend is wegens een chronisch, obstructief longlijden. Wegens dyspnée-d'effortklachten is de man de afgelopen jaren behandeld met diverse soorten bronchusverwijdende middelen. Het laatste halfjaar gebruikt hij 2-maal/dag een langwerkend β_2 -sympathicomimetikum, in combinatie met 3- tot 4-maal/dag ipratropiumbromide (Atrovent). Met deze combinatie heeft hij geen last van nachtelijke kortademigheid en het minste last van zijn dyspnée d'effort. Deze bevindingen worden ondersteund met enkele piekstroommetingen, waarvan de uitslagen variëren tussen de 280 en 320 l/min.

Het afgelopen jaar kwam patiënt 4-maal op het spreekuur wegens een hinderlijke exacerbatie van de bronchitisklachten, die veroorzaakt lijken door virale of bacteriële luchtweginfecties. Het afgelopen halfjaar kreeg hij 3-maal een kuur met een antibioticum, 2-maal gecombineerd met een prednisonstootkuur wegens de toegenomen kortademigheid. In deze periode gebruikte hij ook inhalatiesteroïden, die geen duidelijk effect hadden op de frequentie van de exacerbaties. Toen ook bleek dat patiënt zelf het middel niet meer gebruikte - hij had

er immers toch geen baat bij - werd het niet meer voorgeschreven.

U vroeg zich af welke mogelijkheid u nog had de recidiverende exacerbaties te voorkómen. Vroeger werd aan dergelijke patiënten ook nog wel eens profylactisch continu een antibioticum voorgeschreven. U weet dat deze opvatting inmiddels bij COPD-patiënten is verlaten. Onlangs vernam u van een collega dat N-acetylcysteïne 600 mg/dag de frequentie van exacerbaties kan verminderen. Hij had dit vernomen op een nascholingscursus. Dit effect kon niet worden toegeschreven aan het aloud bekende, mucolytische effect, maar aan de antioxydatieve werking van het middel. U bent van mening dat de nu voor u zittende patiënt waarschijnlijk baat heeft bij NAC. Aangezien u zekerheid wilt hebben, schrijft u het middel in eerste instantie voor drie maanden voor en spreekt u met hem af dat hij dan terugkomt om het effect te laten beoordelen. Gezien de frequentie aan exacerbaties heeft u waarschijnlijk zes maanden nodig om de effectiviteit van dit middel te verifiëren.

Het is een middel dat weinig bijwerkingen heeft. Alleen doen zich zo nu en dan maagklachten voor. ■

LITERATUUR

- 1 Hoidal JR, et al. Altered oxidative metabolic responses in vitro of alveolar macrophages from asymptomatic cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 85-9.
- 2 Bergstrand H, et al. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine treatment in vivo. *J of Free Radicals in Biology and Medicine* 1986; 2: 119-27.
- 3 Linden M, et al. Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers. *Eur Respir J* 1988; 1: 645-50.
- 4 Multicenter study group: Longterm oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A

PRAKTISCHE PUNTEN

- Er zijn sterke aanwijzingen dat een stoornis in de balans tussen oxydantia en antioxydantia een rol speelt in het pathofysiologische proces van het ontstaan van zowel COPD, chronische bronchitis als emfyseem.
- Behandeling van COPD met NAC leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven, vermindering van exacerbaties en waarschijnlijk ook tot een verbetering van het beloop van de longfunctie op de lange duur.
- De belangrijkste effecten van NAC worden verklaard uit de antioxydatieve werking van het middel; uit NAC wordt cysteïne afgesplitst, dat als precursor functioneert van glutathion.
- Een gunstig effect van NAC mag vooral worden verwacht bij oudere COPD-patiënten met recidiverende exacerbaties.

double blind controlled study. *Eur J Respir Dis* 1980; 61 (suppl 111): 93-108.

- 5 Boman G, et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405-15.
- 6 Rasmussen JB, Glennon C. Reduction in days of illness after longterm treatment with NAC controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1: 351-5.
- 7 Todisco T, et al. Effect of N-acetylcysteine in subjects with low pulmonary mucociliary clearance. *Eur J Resp Dis* 1985; 66 (suppl 139): 136-41.
- 8 Spapen H, et al. Acetylcysteïne: veelbelovend antioxydans voor cardiorespiratoire aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1994; 138: 701-5.
- 9 Petty TL. National mucolytic study. *Chest* 1990; 97: 75-83.
- 10 Riise GC, Larsson S, et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? *Eur Respir J* 1994; 7: 94-101.
- 11 Lundbäck B, et al. Possible effect of N-acetyl cysteine on lung function. *Eur Respir J* 1992; 5 (suppl 15): 289s.